

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

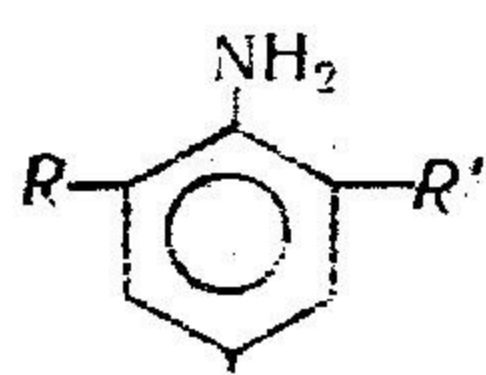
Республиканский межведомственный
сборник

Основан в 1964

ВЫПУСК

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

С целью дальнейшего изучения связи химического строения с биологическим действием нами осуществлен синтез [1—4] и изучена антимикробная активность некоторых производных щавелевой кислоты, в частности: аренсульфонилоксамидов с ароматической аминогруппой в бензольном ядре (I а—к*), гидразидов аренсульфогидразидов щавелевой кислоты (II а—в), их ацильных производных (III а, б), *n*-(2-тиазолилсульфонамидо)-оксаниловой кислоты (IV) и гидразида *n*-(*N*-ацетилсульфонамидо)-оксаниловой кислоты (V).



I (а-к)

R'' -а—H. б — 2-тиазолил, в — 2-пиридил, г — 4-аминобензолсульфонил, д — карбамоил, е — 6-метил-2-пиримидинил, ж — 4-антипирил, з — 4-этоксифенил, и, к — циклогексил. Для а—з— $R=R'=H$, и — $R=R'=Cl$, к — $R=R'=Br$.

Первые две группы соединений (I и II) проявляют высокую сахароснижающую активность и низкую токсичность [5]. Но структура этих и других групп соединений содержит остатки молекул, за счет которых можно было бы ожидать проявление антибактериальной активности. Последняя нежелательна у препаратов с гипогликемическим действием. Так, надизан параллельно с основным гипогликемическим действием за счет ароматической аминогруппы проявляет побочное антимикробное действие (вызывает нарушение нормальной микрофлоры кишечника). Поэтому выявление наличия антимикробного действия у первых двух групп препаратов необходимо. Все препараты названных групп испытаны на антимикробную активность в отношении палочек туберкулеза человеческого типа, микроспороно, актиномицета, кислотоустойчивого сапрофита *B₅*, человеческого типа штаммов *Academia*, человеческого типа штаммов H-37R_v с сывороткой и в отсутствие ее, стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, палочки сине-зеленого гноя и микоидес.

Минимальная задерживающая концентрация испытуемых веществ на жидких питательных средах определялась методом последовательных разведений. Результаты учитывались через 18—24 ч пребывания в термостате при температуре 37° С.

Результаты исследований показали, что гидразиды II и ацилгидразиды III не оказывают антибактериального действия, а оксамиды I, оксалонорсульфазол (IV) и гидразид (V) проявляют слабо выраженную антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (таблица). Природа радикала при оксамидном азоте мало сказывается на изменении активности препаратов (I). Введение двух атомов хлора в орто-положение к ароматической аминогруппе также не изменяет действия оксамидов.

На основании полученных результатов по определению антибактериальной активности можно сделать вывод, что разделение радикалов, связанных с амидным азотом в сульфаниламидах карбонильными группами, приводит к заметному падению антибактериальной активности, поэтому аренсульфонилоксамиды (I) не представляют интереса как антимикробные соединения. Проявление антимикробной, хотя и невысокой, активности у аренсульфонилоксамидов (I) позволяет нам отнести эту группу препаратов к мало перспективным для дальнейшего поиска соединений с сахароснижающей активностью, так как последние препараты с гипогликемической активностью должны применяться длительно и в довольно высоких дозах.

* Антибактериальная активность соединений I а, б, з изучена Г. Н. Першиным.

Антибактериальная активность производных щавелевой кислоты

Вид микроорганизма	Соединение	Минимальная задерживающая концентрация
Палочка человеческого туберкулеза	Ia	1 : 2000
	Iб	1 : 1000
	Iв	1 : 1000
	Iг	1 : 1000
	Iд	1 : 1000
	Iз	1 : 1000
	IV	1 : 1000
Микроспорон	Ia	1 : 1000
	IV	1 : 1000
Актиномицет	Ia	1 : 1000
	Iд	1 : 1000
	Iз	1 : 1000
	IV	1 : 1000
Трихофитон	IV	1 : 1000
Палочка человеческого туберкулеза (штамм Асадемия)	Iз	1 : 32 000
То же, без нормальной лошадиной сыворотки	V	1 : 1000
» » с нормальной лошадиной сывороткой	Iз	1 : 4000
	V	1 : 1000
Палочка человеческого туберкулеза (штамм H-37 R ₁)	Iз	1 : 32 000
То же, с нормальной лошадиной сывороткой	Iз	1 : 32 000
Палочка человеческого туберкулеза (штамм H-37 R ₁) с нормальной лошадиной сывороткой	V	1 : 2000
Кислотоустойчивый сапрофит B ₂ Стафилококк	Iз	1 : 1000
	Iи	1 : 2000
	Iк	1 : 500
Синегнойная палочка	Iи	1 : 1000
	Iк	1 : 2000
Кишечная палочка	Iи	1 : 500
	Iк	1 : 500

ЛИТЕРАТУРА

1. Петюнин П. А., Черных В. П., Валяшко Н. Н. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. IX. Синтез и свойства оксалилсульфаниламидов. — В кн.: Биологические активные соединения, ЖОХ, 1965, с. 158—162.
2. Черных В. П., Валяшко Н. Н., Джан-Темирова Т. С., Петюнин П. А. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. XX. Замещенные амиды и гетерилиденгидразиды 4-N-ацил (гетерил)-сульфамиллоксаниловых кислот. — Хим.-фармацевт. журн., 1972, 6, № 7, с. 8—10.
3. Петюнин П. А., Черных В. П., Макурина В. И. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. XXXIII. Синтез и свойства гидразидов аренсульфогидразидов щавелевой кислоты. — ЖОрХ, 1974, 10, № 12, с. 2584—2587.
4. Петюнин П. А., Черных В. П., Шпичная В. П. и др. Амиды и гидразиды щавелевой кислоты. XXI. Синтез и биологическая активность N,N'-замещенных оксамидов. — Хим.-фармацевт. журн., 1973, 7, № 4, с. 31—32.
5. Веронина Л. Н., Дегенко В. Ф., Черных В. П. Сахароснижающая активность некоторых производных сульфамидов. — Совр. пробл. фармацевт. науки и практики. Тез. докл. II съезда фармацевтов УССР. К., 1972, с. 506—508.